

ВІДГУК

офіційного опонента доктора медичних наук, професора, завідувача кафедри педіатрії №2 Вінницького Національного медичного університету ім.М.І.Пирогова МОЗ України Дудник Вероніки Михайлівни на дисертаційну роботу Михайлюк Христини Зеновіївни «Удосконалення діагностики та оцінки клінічного перебігу автоімунного гепатиту у дітей» подану до спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» для захисту на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 – педіатрія

Актуальність теми дисертації. Автоімунний гепатит належить до тяжкої соматичної патології, яка швидко прогресує і призводить до формування цирозу печінки, інвалідизації та смертності у дітей. В дитячій популяції це захворювання має більш агресивний перебіг ніж у дорослих та часто діагностується на пізніх стадіях хвороби, в зв'язку з чим діти не отримують своєчасного адекватного лікування. Незважаючи на високу актуальність проблеми, майже відсутні дослідження тригерних факторів розвитку і прогресування захворювання.

Досягнення світової науки свідчать про те, що вітамін D є універсальним гормоном, який, окрім класичних функцій регулятора кальцій-фосфорного обміну та остеогенезу, виконує в організмі функцію регуляторного впливу на експресію великої кількості генів, асоційованих з чисельними фізіологічними процесами. При недостатності вітаміну в організмі порушується функціональний стан імунної та інших систем, формується схильність до онкологічних, автоімунних, серцево-судинних захворювань. Враховуючи те, що організм дитини більш чутливий до дефіциту вітаміну D ніж у дорослих, що зумовлено інтенсивним фізичним розвитком та дозріванням життєво важливих органів і систем протягом всього періоду дитинства, можна припустити особливо важливу роль недостатності вітаміну D у формуванні хронічних

соматичних захворювань, в тому числі автоімунного гепатиту та його перебігу у дитячому віці. Саме цьому питанню присвячена дисертація Михайлюк Христини Зеновіївни «Удосконалення діагностики та оцінки клінічного перебігу автоімунного гепатиту у дітей». Її метою є оптимізація діагностики прогресуючого перебігу автоімунного гепатиту у дітей шляхом дослідження впливу на перебіг хвороби забезпеченості організму дитини вітаміном D, варіантів поліморфізму гена VDR та оцінки результатів еластографії зсувної хвилі в діагностиці фіброзу печінки. Завдання роботи логічно пов'язані з метою.

Для досягнення мети автором виконано великий обсяг досліджень, обстежено 60 дітей з автоімунним гепатитом, детально проаналізовано результати лабораторних, молекулярно-генетичних, інструментальних обстежень, проведено співставлення їх з клінічними показниками перебігу автоімунного гепатиту, даними морфологічного дослідження печінки, показниками активності запального процесу і особливостями динаміки показників фіброгенезу за даними ультразвукового дослідження. Позитивним є той факт, що завдяки правильному методичному підходу при виконанні даного дослідження, застосуванню сучасних лабораторних та інструментальних методів дослідження, адекватного математичного аналізу отриманих результатів автору вдалося досягти повного виконання всіх поставлених завдань і отримати достовірні дані. Автором доведено вплив дефіциту вітаміну D у дітей з АГ на перебіг гепатиту та обґрунтовано доцільність його корекції для уповільнення процесів фіброгенезу і попередження формування цирозу печінки, особливо у випадках наявності С алелі за поліморфним варіантом TagI гена VDR.

Зв'язок теми дисертації з державними чи галузевими науковими програмами та планами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» і є фрагментом НДР «Дослідження ролі вітамін - D - залежних механізмів розвитку адаптаційних можливостей організму в критичні періоди дитинства та

патогенезі хронічної соматичної патології у дітей» (№ державної реєстрації 01.16U001202). Здобувач є співвиконавцем вказаної роботи.

Наукова новизна результатів дисертаційної роботи Михайлюк Х.З. полягає в тому, що автором вперше в Україні на основі комплексного обстеження дітей з АГ було встановлено взаємозв'язок ступеня забезпеченості вітаміном D цих хворих, з морфо-функціональними особливостями перебігу АГ. Вперше доведено взаємозв'язок певних генотипів гена VDR та комбінації генотипів за поліморфними варіантами ApaI, TagI, BsmI гена рецептора VDR з рівнем вітаміну D та прогресуванням АГ у дітей.

Вперше на основі співставлення морфологічного, біохімічного та ультразвукового дослідження печінки методом еластографії зсувної хвилі в динаміці лікування запропоновано спосіб оцінки результатів еластографії зсувної хвилі у дітей з АГ до лікування та встановлено оптимальні терміни використання цього методу для оцінки фіброзу печінки у цих хворих. Окрім того, за результатами проведеного дослідження встановлені предиктори прогресуючого перебігу автоімунного гепатиту у дітей.

Практичне значення отриманих результатів. Автором обґрунтовано і рекомендовано для практичної охорони здоров'я предиктори прогресуючого перебігу автоімунного гепатиту у дітей, що дозволить виокремити хворих з високим ризиком швидкого формування цирозу печінки. Рекомендовано спосіб оцінки результатів еластографії та оптимальні терміни її проведення для діагностики фіброзу печінки у дітей з АГ.

Ступінь обґрунтованості та достовірності наукових положень, висновків і рекомендацій, сформульованих в дисертації. Основні положення дисертаційної роботи відповідають пріоритетному напрямку розвитку медицини, зокрема педіатрії, заплановані на високому сучасному методичному рівні, як фундаментальна клінічна робота з вивчення взаємозв'язку ступеня забезпеченості організму дитини вітаміном D при автоімунному гепатиті з особливостями поліморфізму генів вітамін D рецептора з клінічним перебігом захворювання. За напрямком наукових досліджень та результатів детального

аналізу клінічних, біохімічних, імунологічних, імуноферментних (ІФА), молекулярно-генетичних, ультразвукових, морфологічних, імуногістохімічних та методів математичної статистики обстежено 60 дітей з АГ. Всім дітям імуноферментним методом визначено концентрацію в сироватці крові 25(OH)D. Проведені дослідження відповідають меті та поставленим завданням. Таким чином, достатня кількість обстежених хворих, включених в дослідження, достатній обсяг комплексного лабораторно-інструментального їх обстеження, правильний вибір сучасних методів статистичного аналізу отриманих результатів, їх клінічна трактовка, дали змогу автору дисертації на засадах доказової медицини обґрунтувати основні положення, висновки і рекомендації своєї дисертаційної роботи.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація Михайлюк Х.З. викладена на 161 сторінках машинописного тексту (основний текст - 140 сторінок). Робота складається з анотації, вступу, огляду літератури, 4-х розділів власних досліджень, аналізу й узагальнення результатів дослідження, висновків та практичних рекомендацій, списку використаних джерел та додатків. Дисертація ілюстрована 33 таблицями і 27 рисунками. Список використаної літератури містить 206 джерел.

Характеристика основного змісту дисертаційної роботи. В анотації викладено коротко основні результати дослідження, стисло описані наукова новизна та практичне значення проведеного дослідження.

У **вступі** дисертантка обґрунтовує актуальність теми дисертаційної роботи. Чітко визначено напрямок наукового дослідження, сформульовані мета та завдання, висвітлені наукова новизна, теоретичне та практичне значення отриманих результатів, а також вказано дані про апробацію, власні публікації згідно теми та вказано, де впроваджувалися результати проведеної дисертаційної роботи в практику.

У **1 розділі** (аналітичний огляд літератури) висвітлені ключові моменти, що стосуються етіології, патогенезу, клініки та діагностики автоімунного гепатиту. Огляд літератури відображає стан проблеми та демонструє

актуальність обраної теми. Розділ написаний послідовно, є достатньо глибоким, завершується резюме в якому висвітлено ключові моменти щодо того, які питання залишаються на сьогодні ще не вирішеними і потребують подальших досліджень.

Розділ 2 включає методологію, перелік і опис методів дослідження. Наводиться клінічна характеристика обстежених дітей, дисертант зупиняється на критеріях включення та виключення у дослідження дітей та методах їх обстеження. Використані в дисертаційній роботі лабораторні та інструментальні методики сучасні і повністю відповідають прийнятим в світі стандартам обстеження дітей хворих на АГ. Результати проведеного дослідження опрацьовані статистично з використанням пакета програм Statistica 6.1 та IBMSPSS Statistic версія 22 № 128 від 01.08.2016.

Застосовані вищевказані методи дослідження та сучасні методи математичного аналізу отриманих результатів забезпечують доказовість наведених в дисертації положень і висновків та свідчать про ерудицію автора і достатній рівень клінічної підготовки.

У **3 розділі** представлено дані анамнезу хворих з АГ, детально проаналізована та описано частоту основних клінічних та біохімічних симптомів і синдромів, які спостерігались у обстежених дітей. Варто зауважити, що у 22,0% дітей захворювання вперше діагностовано на стадії цирозу печінки. Окремо проаналізовано представленість клініко-біохімічних синдромів у дітей з АГ залежно від індексу гістологічної активності (ІГА) та гістологічного індексу склерозу (ГІС). В заключенні підкреслено, що оцінка активності захворювання біохімічними та гістологічними методами не є тотожними, а суттєво доповнюють один одного. Розділ написано ґрунтовно та грамотно.

У **розділі 4** наведено результати дослідження забезпеченості вітаміном D дітей з АГ з урахуванням віку, статі, регіону проживання, та сезону, біохімічної активності АГ, індексу гістологічної активності та стадії фіброзу, а також наявності чи відсутності цирозу печінки. Результати аналізу фактичного матеріалу добре ілюстровано, наведено також текстові пояснення. Достатня

увага приділена клінічним аспектам роботи і їхньому зв'язку з забезпеченістю вітаміном D. В заключенні сформульовано значимість отриманих результатів, зроблено акцент на показник забезпеченості вітаміном D при оцінці стадії фіброзу і гістологічної активності гепатиту, а також наявності цирозу печінки.

5 розділ дисертації присвячено результатам вивчення особливостей поліморфізму гена вітаміну D рецептора у обстежених дітей. Вивчення поліморфізму генів при соматичній патології у дітей дуже важливий і сучасний науковий напрямок. Автором доведено, що у хворих з АГ є певна залежність між дефіцитом вітаміну D в організмі та наявністю певних алелів і генотипів поліморфних варіантів рецептора VDR і в цьому полягає наукова новизна роботи.

Розділі 6 присвячений характеристиці структурних особливостей печінки у дітей з автоімунним гепатитом на фоні патогенетичної терапії. В розділі представлено детальний опис гістологічних досліджень біоптатів печінки у дітей з АГ, які отримували імуносупресивну терапію (ГК+ імуносупресори) і пацієнтів, які на момент обстеження не отримували такого лікування (до лікування) у співставленні з біохімічними показниками притаманними основними синдромами захворювання (цитолізу, мезенхімально-запального, холестазу). Розділ добре ілюстрований рисунками, таблицями, які детально описані в тексті. Автором продемонстровано, що на фоні лікування, з застосуванням імуносупресивної терапії відбувається патоморфоз автоімунного гепатиту. Цікаві дані стосуються виявлених особливостей фіброзу печінки при АГ в динаміці лікування за даними еластографії паренхіми печінки в співставленні з результатами морфологічного дослідження біоптатів печінки. Автор довела, що цей метод недоцільно застосовувати в активному періоді АГ.

Розділ «Аналіз та узагальнення результатів дослідження» дуже ґрунтовно написаний, стисло описує основні положення, які викладені в дисертаційній роботі в порівнянні з даними літератури. Розділ написаний із відображенням суті роботи, що в кінцевому результаті дозволило запропонувати пре диктори прогресуючого перебігу АГ у дітей.

Висновки та практичні рекомендації логічно витікають із результатів роботи та відповідають меті і завданням. Практичні рекомендації є вагомими та можуть використовуватися в клінічній практиці лікарів педіатрів, дитячих гастроентерологів та гепатологів.

Результати досліджень впроваджено в роботу ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», НДСЛ «ОХМАТДИТ» МОЗ України; КЗ «Рівненська обласна дитяча лікарня» Рівненської обласної ради; Вінницької обласної дитячої клінічної лікарні; Вінницької обласної клінічної дитячої інфекційної лікарні; Хмельницької обласної дитячої лікарні; Інститут ядерної медицини та променевої діагностики НАМН України.

Повнота викладу матеріалів дисертації в опублікованих працях і авторефераті. За матеріалами дисертації автором опубліковано За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових праць, з них 6 статей у фахових журналах та 4 роботи у матеріалах з'їздів, конгресів, конференцій, отримано 2 патенти України на корисну модель. В цих роботах повністю висвітлено всі положення дисертації. Автореферат відповідає результатам дисертаційної роботи і відображає її основні положення, висновки і рекомендації.

Основні положення дисертаційної роботи обговорювалися на науково-практичних конференціях і з'їздах в Україні та за її межами.

Матеріали в авторефераті повністю відтворюють зміст дисертації.

Недоліки та зауваження щодо змісту та оформлення дисертації. Принципових зауважень до змісту і оформлення дисертації та автореферату немає. Однак в тексті окремих розділів дисертації є повтори, та стилістичні помилки. В якості побажання доцільно було б скоротити отримані результати досліджень до сотих. В закінчення кожного розділу дисертації не наводити висновки, а підводити підсумки резюмуючи результати дослідження. Як кінцевий результат дисертаційної роботи в практичних рекомендаціях не вказувати на ризик прогресування захворювання, а вказати оптимальні терміни

виконання еластографії печінки методом зсувної хвилі для визначення оцінки перебігу хвороби.

Під час захисту дисертації в плані дискусії бажано отримати відповіді дисертанта на такі питання:

1. Яка частота автоімунної патології в сім'ях дітей з АГ? Яка чутливість та специфічність титру автоантитіл у дітей та дорослих?
2. Назвіть синдроми, котрі домінували в клінічній картині АГ, чи завжди була відповідність між гістологічною та біохімічною активністю в обстежених вами дітей, якщо не було такої відповідності, то як це можливо пояснити?
3. Чи можливі співставлення результатів ультразвукового дослідження, еластографії печінки для визначення стадії фіброзу із морфологічним дослідження біоптату печінки?
4. Критерії включення та покази для проведення гістологічного дослідження біоптату печінки у хворих з АГ?
5. Чи є потреба в проведенні повторного морфологічного та імуногістохімічного дослідження печінки у дітей з АГ в процесі лікування?
6. Чи існує різниця забезпеченості вітаміном D популяційна, у дітей з АГ та іншою автоімунною патологією?
7. Топіка та механізм синтезу вітаміну D в організмі дитини?
8. Чи усім дітям з АГ рекомендовано визначати поліморфізм гена рецептора вітаміну D?

Висновок. Дисертація Михайлюк Христини Зеновіївни «Удосконалення діагностики та оцінки клінічного перебігу автоімунного гепатиту у дітей» є завершеною науковою роботою, виконаною під науковим керівництвом доктора медичних наук Березенко Валентини Сергіївни, в якій вирішено наукову задачу щодо підвищення ефективності діагностики та оцінки клінічного перебігу автоімунного гепатиту у дітей шляхом дослідження впливу на перебіг хвороби

забезпеченості організму дитини вітаміном D, варіантів поліморфізму гена VDR та оцінки результатів еластографії зсувної хвилі в діагностиці фіброзу печінки.

Дисертація відповідає вимогам п. 11 «Порядку присудження наукових ступенів» Постанови Кабінету Міністрів України № 567 від 24.07.2013 (зі змінами, внесеними згідно з Постановами Кабінету Міністрів № 656 від 19.08.2015 року; № 1159 від 30.12.2015 року та № 567 від 27.07.2016 р.) щодо кандидатських дисертацій, а її автор заслуговує наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.10 - педіатрія .

Доктор медичних наук, професор
завідувач кафедри педіатрії №2
Вінницького Національного медичного
університету ім. М.І.Пирогова
МОЗ України

Дудник В.М.



всє 07.10.2019р.